

групп отмечались подобные, хотя и менее выраженные, изменения со стороны левых отделов сердца в виде тенденции к увеличению конечнодиастолического размера ЛЖ. Во всех группах выявлялось снижение фракции изгнания по сравнению с контролем, хотя значения этого показателя и колебались в нормальных пределах, полученные данные свидетельствуют о начальных изменениях систолической функции ЛЖ у больных ХБ.

Таким образом, у детей с ХБ, независимо от тяжести болезни, ультразвуковое исследование сердца позволяет обнаружить ранние признаки нарушения легочной гемодинамики, характеризующиеся расстройствами диастолической и в меньшей степени систолической функции ЛЖ и неко-

торым угнетением сократительной способности ЛЖ, степень выраженности которых определяется тяжестью болезни. В развитии гемодинамических нарушений ведущую роль играют не ЛГ, а нарушения сократительной способности миокарда в условиях длительной гипоксии. Методы ультразвукового исследования функции сердца необходимо включать в комплекс обследования больных ХБ для выявления ранних признаков недостаточности кровообращения. Своевременная диагностика этих нарушений будет способствовать разработке адекватных терапевтических подходов и предупреждению или замедлению процесса формирования хронического легочного сердца у детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 6/2004, приложение № 5.

© Коллектив авторов, 2004

В.В. Мещеряков, Е.Б. Павлинова, О.Ю. Синевич, Т.И. Сафонова

ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА МОКРОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Кафедра детских болезней № 1 (зав. проф. Кривцова Л.А.) Омской медицинской академии, Областная детская клиническая больница (глав. врач к.м.н. Адырбаев М.Ш.), г. Омск, РФ

Проблема рациональной антибиотикотерапии больных муковисцидозом относится к числу весьма актуальных в современной пульмонологии. В последние годы увеличилось количество антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что способствует прогрессированию поражения легочной ткани и ухудшает прогноз заболевания. Показатели бактериограммы у больных муковисцидозом являются одним из критериев тяжести патологического процесса и помогают выбрать рациональный режим антибактериальной терапии.

Rational antibiotic therapy of cystic fibrosis is one of the most actual problems in contemporary pulmonology. The number of antibiotic-resistant bacterial strains increased last decade, and is assist to pulmonary lesion progression and deteriorate prognosis of disease. Parameters of sputum culture in patients with cystic fibrosis are one of pathologic process severity criteria and assist to choose rational protocol of antibiotic therapy.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с высокой частотой в популяции. В России частота МВ составляет 1 на 3860 новорожденных, ежегодно в нашей стране рождается 600 больных МВ. В основе патогенеза лежит нарушение синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток. Вследствие этого секрет экзокринных желез становится очень вязким, что объясняет большинство патологических процессов при МВ. Наиболее часто (75—80%) встречается смешанная форма, с поражением желудочно-кишечного тракта и брон-

холегочной системы. В патогенезе поражения дыхательной системы при МВ ведущее значение имеет формирование порочного круга: продукция вязкой слизи — обструкция — инфекционное воспаление — продукция вязкой слизи. По мере нарастания тяжести заболевания разрушаются опорные структуры бронхиальной стенки, выявляются распространенные бронхоэктатические изменения и признаки разрушения паренхимы легких, нарастает гипоксия, развиваются легочная гипертензия и легочное сердце. Поэтому продолжительность жизни при МВ определяется, в первую очередь, состоя-

нием бронхолегочной системы [1]. Симптомы поражения дыхательной системы нередко появляются первыми, последующее присоединение бактериальной флоры при прогрессировании патологического процесса быстро приводит к необратимым изменениям в легких.

По данным отечественной и зарубежной литературы [2—4], в последние годы возросло количество антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, что объясняется длительным применением антимикробных препаратов в высоких дозах. В связи с этим большое значение имеет определение состава высеваемой микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Таким образом, проблема рациональной антибиотикотерапии больных МВ относится к числу весьма актуальных в современной пульмонологии.

Целью работы явилось изучение состава, антибиотикорезистентности микрофлоры бронхиального секрета у детей г. Омск, больных МВ, а также индивидуальная клинико-функциональная характеристика заболевания в зависимости от типа микробиологической колонизации.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты 137 бактериологических исследований мокроты у 20 пациентов от 6 мес до 18 лет с легочно-кишечной формой МВ в течение 2001—2003 гг.

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агаре с использованием дисков. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами углового преобразования Фишера (Рф), Вилкоксона — Манна — Уитни (Pu), Стьюдента (P) [5, 6].

Результаты и их обсуждение

В большинстве исследуемых проб у детей от 6 мес до 7 лет преобладала грамположительная кокковая флора, тогда как у детей 8—18 лет чаще наблюдалась колонизация синегнойной палочкой, что способствовало частым обострениям бронхолегочного процесса и применению антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах. Состав микрофлоры бронхиального дерева был представлен следующим образом. Наиболее часто идентифицировались *Ps. aeruginosa* (24%), что объясняется тропностью данного возбудителя к измененным полисахаридам эпителия дыхательных путей. Далее в порядке убывания частоты выявлены *Str. pyogenes* (22%), *Staph. aureus* (20%), *Candida albicans* (19%), *Str. viridans* (9%). Реже встречались *E. coli* и *Kl. pneumoniae*. В течение 3 лет микробный пейзаж нижних дыхательных путей достоверно не изменился. Однако в бактериологических посевах 2003 года были выявлены новые для наблюдаемых нами детей микроорганизмы: *Acinetobacter*, *Clostridia pneumoniae* и грамположительные споровые палочки. Этот факт подтверждает большое разнообразие циркулирующих патогенных штаммов и совершенствование бактериологических методов исследования. По данным антибиотикограмм, в 2003 г. достоверно возросла резистентность *Str. pyogenes* ($P < 0,01$), а частота выделения устойчивых штаммов среди других микроорганизмов в целом не изменилась, что свидетельствует о рациональной антибактериальной терапии у таких детей.

Количество резистентных штаммов синегнойной палочки составило в среднем 56%, тогда как численность устойчивых к антибиотикам кокков

Таблица 1

Частота выделения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов из бронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом в 2001—2003 гг.

Препарат	Частота, %								
	<i>St. aureus</i>			<i>Str. pyogenes</i>			<i>Ps. aeruginosa</i>		
	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
Гентамицин	0	0	7,4	50	33,3	42,1	35,3	31,2	55,6
Амикацин	0	0	3,2	100	—	87,5	64,3	9,0	23,1
Ципрофлоксацин	0	0	0	—	—	0	—	10	11,5
Ампициллин	81,8	100	—	28,6	50	0	93,8	100	100
Пенициллин	100	100	96,4	85,7	66,7	72,7	100	—	100
Оксациллин	100	100	90,5	66,7	75	100	—	—	100
Линкомицин	0	0	3,2	0	7,1	18,5	—	—	100
Цефотаксим	100	—	80	28,6	—	37,5	50	55,6	30,8
Цефоперазон	—	—	—	11,1	—	—	—	39,5	48,9
Цефоперазон/сульбактам	—	—	0	—	—	0	—	—	16,6

— 30%. На 20% в 2003 г. возросла устойчивость синегнойной палочки к гентамицину, на 40% — к полимиксину. Данный возбудитель наиболее чувствителен к ципрофлоксацину и амикацину. Высокая чувствительность *Ps. aeruginosa*, по данным бактериограмм, отмечена к цефоперазону/сульбактаму, который начали широко использовать для эрадикации этого возбудителя в нашем центре МВ с 2002 г. Следует отметить, что резистентность *Ps. aeruginosa* к незащищенному цефоперазону остается высокой. Мы полагаем, что цефоперазон/сульбактам необходимо рассматривать как один из наиболее перспективных противосинегнойных препаратов при МВ. Среди выделенных кокков на протяжении 3 лет *Str. pyogenes* и *Staph. aureus* остаются высокочувствительными к ципрофлоксацину, *Str. viridans* — к линкомицину. В 2003 г. появились резистентные штаммы *Staph. aureus* к аминогликозидам и линкозамидам, повысилась устойчивость *Str. pyogenes* к оксациллину, линкомицину, цефтазидиму (табл. 1). *Str. viridans* малочувствителен к аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Высокая резистентность микрофлоры к данным препаратам объясняется их преимущественным использованием в отделении в течение 3 лет.

Таким образом, рост резистентности бактериальной флоры диктует необходимость своевременной смены базисных препаратов у пациентов с МВ. Полученные нами результаты убедительно показывают, что только постоянный бактериологический мониторинг позволяет разрабатывать рациональные схемы антибиотикотерапии у больных МВ.

Для этого нами разработаны индивидуальные карты наблюдения, которые включали дневник мониторинга микрофлоры у больных со смешанной формой МВ. В дневнике каждого пациента была отражена динамика микрофлоры, ее чувствительность к антибактериальным препаратам, курсы антибактериальной терапии. Карты наблюдения включали также данные клинического, функционального (ФВД) и инструментального обследования. Такой подход позволил оптимизировать рациональную антибактериальную терапию детям с МВ.

Динамическое наблюдение за детьми по данным документам позволило сформировать 3 группы больных МВ. В 1-ю группу вошли 5 детей, средний возраст 4 года (1—15 лет), у которых микробный спектр не включал *Ps. aeruginosa*. У них отмечался хороший эффект от антибактериальной терапии, показатели ФВД (ЖЕЛ и ОФВ₁) были в пределах нормы и составили в среднем 82% и 73% от нормы соответственно. Значения массы тела и роста находились в пределах 4-го коридора, коэффициент Швахмана в среднем составил 83 балла. Такие дети не нуждались в постоянном приеме антибиотиков, следовательно, им показана стандартная противорецидивная антибактериальная терапия 3—4 раза в год.

Во 2-ю группу вошли 7 детей, средний возраст 8 лет (3—18 лет), с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa* (эпизодические высевы), которая чаще ассоциировалась со *Staph. aureus* и *Streptococcus*. В период обострения бронхолегочного процесса у этих детей отмечались нарушения ФВД по обструктивному типу (средние значения ЖЕЛ и ОФВ₁ составили 82% и 58% соответственно), из бронхиального секрета была выделена *Ps. aeruginosa*. Длительная антибактериальная терапия приводила к стабилизации процесса и отсутствию синегнойной палочки в мокроте, что сопровождалось улучшением клинической картины. Массо-ростовые показатели обследуемых детей были в пределах возрастной нормы, коэффициент Швахмана в среднем был равен 57 баллам.

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика заболевания в зависимости от типа микробиологической колонизации

Показатели	1-я группа (n=5)	2-я группа (n=7)	3-я группа (n=8)
Средний возраст Мо (min—max), годы	4 (1—15)	8 (3—18)	9 (5—16)
Число больных с бронхоэктазами	0	3	3
Число больных с эмфиземой	2	7	8
ЖЕЛ Мо (min—max), % от N	82 (81—97)	82 (61—96)	54 (31—86) ^{2), 3)}
ОФВ ₁ Мо (min—max), % от N	73(73—91)	58 (39—77)	41 (20—68) ^{2), 3)}
Коэффициент Швахмана Мо (min—max), баллы	83 (74—91) ¹⁾	57 (52—70)	43 (35—50) ^{2), 3)}
Число больных, имеющих грибы в мокроте	1	4	6
Число больных с массой тела N-коридора Мо (min—max)	4 (1—6)	4 (3—6)	1—2 (1—4) ²⁾
Число больных с ростом N-коридора Мо (min—max)	4 (3—5)	5 (4—6)	3—4 (1—5) ²⁾
Массо-ростовой коэффициент Мо (min—max)	31,3 (10,8—38,3) ¹⁾	23,6 (13,1—5,4)	19,3 (13,2—1,4) ²⁾

Достоверность различия: 1) при сравнении показателей у больных 1-й и 2-й групп, 2) при сравнении показателей у больных 1-й и 3-й групп, 3) при сравнении показателей у больных 2-й и 3-й групп.

В 3-ю группу вошли 8 детей, средний возраст 9 лет (5—16 лет), с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa* в ассоциации со *Staph. aureus*, *Streptococcus*, а в 8 случаях — с грибами рода *Candida*. У таких больных, несмотря на длительные курсы антибактериальной терапии, сохранялась устойчивая колонизация *Ps. aeruginosa*, с полирезистентностью к антибактериальным препаратам. Обследованные пациенты имели более тяжелое течение болезни: вентиляционная недостаточность по смешанному типу (средние значения ЖЕЛ и ОФВ₁ составили 54% и 41% соответственно), показатели массы тела и роста находились в пределах 1—2-го и 3—4-го коридоров соответственно, коэффициент Швахмана в среднем составил 43 балла.

Общую характеристику трех групп больных МВ дает табл. 2. Из табл. 2 следует, что у детей 3-й группы показатели ФВД и физического развития достоверно ниже, чем у детей 1-й и 2-й групп. Это доказывает, что у детей с хронической колонизацией респираторного тракта синегнойной палочкой патологический процесс протекает намного тяжелее.

Выводы

1. Для выбора адекватного режима антибактериальной терапии при МВ необходим мониторинг бактериограммы с учетом чувствительности к ан-

тимикробным препаратам. При исследовании бронхиального секрета у детей с МВ от 6 мес до 7 лет преобладает грамположительная кокковая флора, тогда как у пациентов 8—18 лет чаще наблюдается колонизация синегнойной палочкой, что способствует частым обострениям бронхолегочного процесса.

2. Рост количества резистентной к антимикробным препаратам микрофлоры диктует необходимость своевременной смены базисных антибактериальных препаратов у пациентов с МВ.

3. В антибактериальной терапии МВ наиболее сложным и важным является выбор эффективного противосинегнойного препарата. Новым направлением в эрадикации *Ps. aeruginosa* является применение защищенных цефалоспоринов 3-го поколения, например цефоперазона/сульбактама.

4. Показатели бактериограммы у больных МВ могут служить одним из критериев тяжести патологического процесса. Наиболее тяжелое течение заболевания сопряжено с хронической колонизацией респираторного тракта *Ps. aeruginosa*. Несмотря на агрессивную антибактериальную терапию, у таких больных регистрируются низкие показатели физического развития и функции внешнего дыхания на фоне прогрессирующего поражения легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации/Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. — М., 2001. — 76 с.
2. Капранов Н.И. // 6-й Национальный конгресс по муковисцидозу. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 1—15.
3. Gotz M. // 24th Eur. CF Conf. — Vienna, 2001. — P. 1.
4. Tiddens H. // 24th Eur. CF Conf. — Vienna, 2001. — P. 3—5.
5. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л., 1973. — 141 с.
6. Сергеев В.Н., Бондарева Н.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2000. — 235 с.